

Title	Functional polymorphism in Z-DNA-forming motif of promoter of SLC11A1 gene and type 1 diabetes in Japanese subjects : Association study and meta-analysis
Author(s)	西野, 正紀
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46155
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名 ^{にし}西 ^の野 ^{まさ}正 ^{のり}紀

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 19754 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 7 月 22 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 名 Functional polymorphism in Z-DNA-forming motif of promoter of *SLC11A1* gene and type 1 diabetes in Japanese subjects : Association study and meta-analysis
(日本人における SLC11A1 遺伝子のプロモーター領域の Z 型 DNA モチーフ機能型多型と 1 型糖尿病 : 関連研究とメタ解析)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 荻原 俊男

(副査)

教 授 平野 俊夫 教 授 下村伊一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】第 2 染色体長腕遠位側は、少なくとも 3 つの糖尿病疾患感受性遺伝子座 *IDD7*、*IDDM12*、*IDDM13* が連鎖解析によりマップされている重要な領域である。私は以前に、この領域 (2q35-q36.1) の候補遺伝子として 1 型糖尿病の自己抗原の 1 つである IA-2 をコードする遺伝子 (*D2S1753E*) について 1 型糖尿病との関連を解析し、日本人の疾患感受性には関与しないことを明らかにした。近年、同領域に solute carrier family 11 member 1 (*SLC11A1*) (以前 *NRAMP1* と呼ばれていたもの) 遺伝子が同定された。同遺伝子は、1 型糖尿病を含む自己免疫疾患の病因に重要な役割を持つマクロファージの機能を調節することから、機能的にも、位置的にも 1 型糖尿病に重要な候補遺伝子と考えられる。同遺伝子のプロモーター領域には遺伝子翻訳に関与する Z 型 DNA 構造が存在し、この多型が直接プロモーター活性に関与することが報告されている。特に allele 3 と呼ばれる対立遺伝子はマクロファージにおける *SLC11A1* タンパク発現増加に関与し、慢性感染症に対する抵抗性、慢性関節リウマチに対する疾患感受性に関係すること、逆に、発現低下に関与する allele 2 と呼ばれる対立遺伝子は感染症に対する疾患感受性、慢性関節リウマチに対する抵抗性に関係することが報告されている。

本研究では、1 型糖尿病の機能的、位置的に重要な候補遺伝子多型として *SLC11A1* 遺伝子プロモーター領域の Z 型 DNA 多型と日本人の 1 型糖尿病との関連を検討するとともに、従来の報告を含めたメタ解析を行い、*SLC11A1* 遺伝子座の自己免疫疾患一般に対する疾患感受性への寄与を検討した。

【方法ならびに成績】

1. 対象ならびに方法

1 型糖尿病患者 114 名、健常対照者 130 名を対象とした。*SLC11A1* のプロモーター領域に存在する Z-DNA 構造のマイクロサテライト多型を、蛍光プライマーを用いて PCR により増幅しシークエンサーにて泳動したのち、Genescan™ 及び Genotyper™ ソフトウェアを用いて解析し、遺伝子型を決定した。また強力な 1 型糖尿病疾患感受性遺伝子 (*IDDM1*) である class II HLA 遺伝子型を PCR-RFLP 法により決定し、*SLC11A1* との相互作用を検討した。

さらに *SLC11A1* と自己免疫疾患の関連に関する既発表の論文を検索し、遺伝子型頻度、対立遺伝子頻度に関してメタ解析法を行った。

2. 成績

- ① *SLC11A1* に3個の対立遺伝子 (allele 1、allele 2、allele 3) を検出した。
- ② 1型糖尿病群と対照群において対立遺伝子頻度を比較した結果、対照群に比べ allele 3 は高頻度、allele 2 は低頻度の傾向を認めた。
- ③ *SLC11A1* が1型糖尿病の臨床像に及ぼす影響を検討するため、1型糖尿病発症に関与するとされている思春期 (11歳) で患者を2群に分けて、発症年齢別の比較を行ったところ allele 3 は若年発症群において対照群に比し高頻度、allele 2 は有意に低頻度であった。
- ④ 1型糖尿病患者を疾患感受性の class II HLA 遺伝子 (*DRB1*0405*、*DRB1*0901*) の有無で分け、*SLC11A1* との関連を検討した結果、allele 3 は *DRB1*0405* あるいは *DRB1*0901* を有する患者群において高頻度を示し、allele 2 は有意に低頻度であった。
- ⑤ データベースから抽出した 49 の論文中利用可能なデータセットを有する 7 論文に関してメタ解析を行った結果、allele 2 は自己免疫疾患に対し有意の負の関連を示し、1型糖尿病に限ってみても負の関連を示すことが明らかとなった。

【総括】今回見出した自己免疫疾患1型糖尿病と allele 2 との負の関連と、従来報告されている慢性関節リウマチとの負の関連ならびに慢性感染症との正の関連、さらには allele 2 による *SLC11A1* の発現低下を総括して考察すると、allele 2 を有する対象者においては免疫システムの低活動性を介して自己免疫疾患に対し抵抗性を示す可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は1型糖尿病の機能的、位置的に重要な候補遺伝子として *SLC11A1* のプロモーター領域の Z 型 DNA 多型と日本人1型糖尿病との関連を検討するとともに、従来の報告を含めたメタ解析を行い、*SLC11A1* 遺伝子座の自己免疫疾患一般に対する疾患感受性への寄与を検討したものである。関連解析においては、*SLC11A1* プロモーター領域の Z-DNA 多型に3個の対立遺伝子 (allele 1、allele 2、allele 3) を検出し、1型糖尿病患者では、対照に比し allele 2 は低頻度、allele 3 は高頻度の傾向を認めた。特に思春期前発症群では対照群に比し、allele 2 が有意に低頻度、allele 3 は高頻度の傾向を示し、また1型糖尿病患者の感受性 HLA を有する群では、allele 2 は有意に低頻度、allele 3 は高頻度の傾向を示した。メタ解析の結果では、allele 2 は1型糖尿病・自己免疫疾患に対し有意の負の関連を示した。これらの結果は、*SLC11A1* 遺伝子のプロモーター多型が1型糖尿病や自己免疫疾患の疾患感受性に影響を与えることを示すとともに、自己免疫疾患の予知・予防・治療に資する情報を提供するものであり、学位に値するものと認める。